

Terapia malattie infiammatorie croniche intestinali

IBD: rettocolite ulcerosa e morbo di Crohn

Prevalenza EU e USA 1-2 per 1000

Sintomi: diarrea, dolore addominale, anemia, perdita di peso.

Crohn: patologia transmurale, più frequente nell'ileo terminale (ma può colpire tutto il GI), fistole e stenosi

RCU: viene colpita la mucosa, si localizza dal colon prossimale fino al canale anale.

Eziopatogenesi ignota

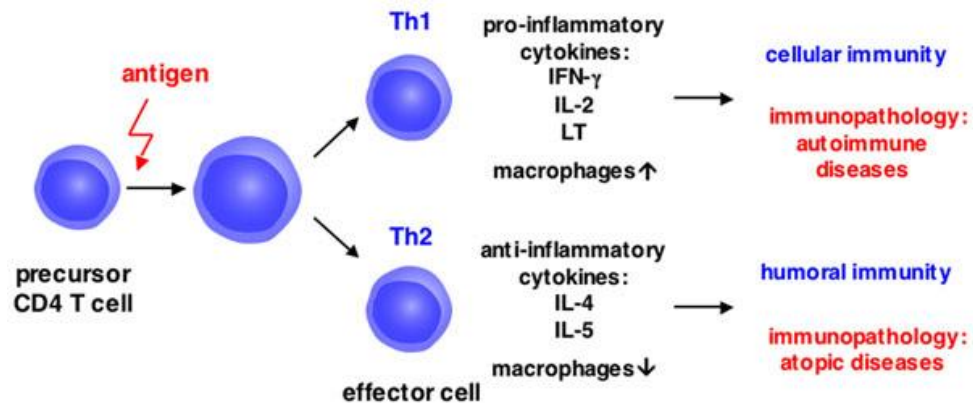
La terapia e' volta al controllo del processo flogistico tramite l'uso di aminosalicilati, glucocorticoidi, immunosoppressori

Crohn: nelle lesioni ritroviamo linfociti e macrofagi

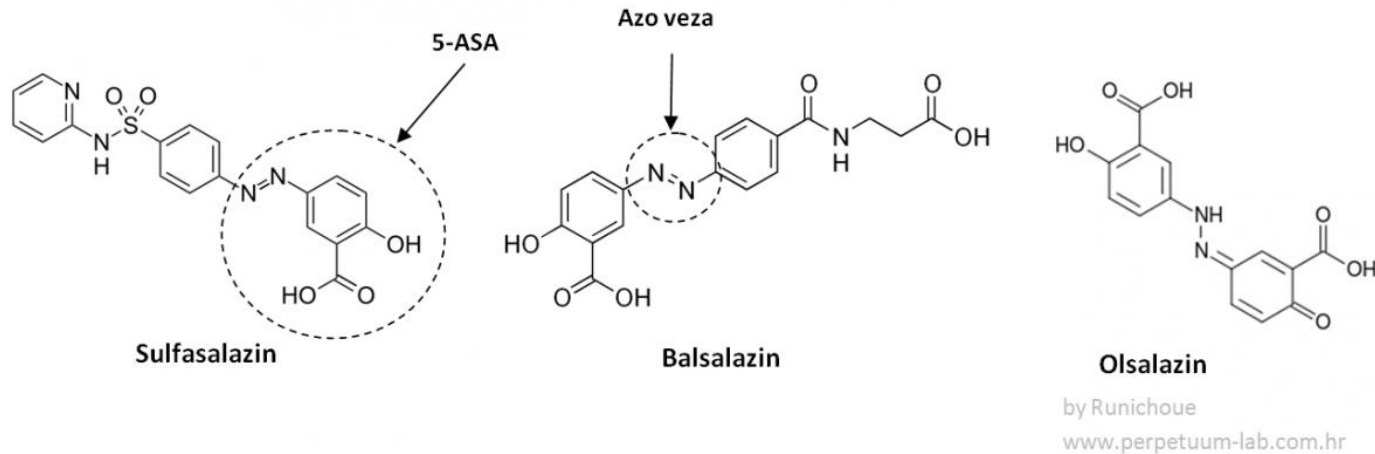
RCU: nelle lesioni ritroviamo linfociti e neutrofili

Crohn: Th1

RCU: Th2



aminosalicilati



La sulfasalazina e' stato il primo farmaco a trovare indicazione per RCU dopo essere stata sviluppata per artrite reumatoide

Si e' poi dimostrato che l'attivita' farmacologica derivava da 5-ASA

aminosalicilati

MoA: l'efficacia clinica e' strettamente correlata alle concentrazioni di 5-ASA che si ottengono a livello dei segmenti intestinali interessati dalla patologia

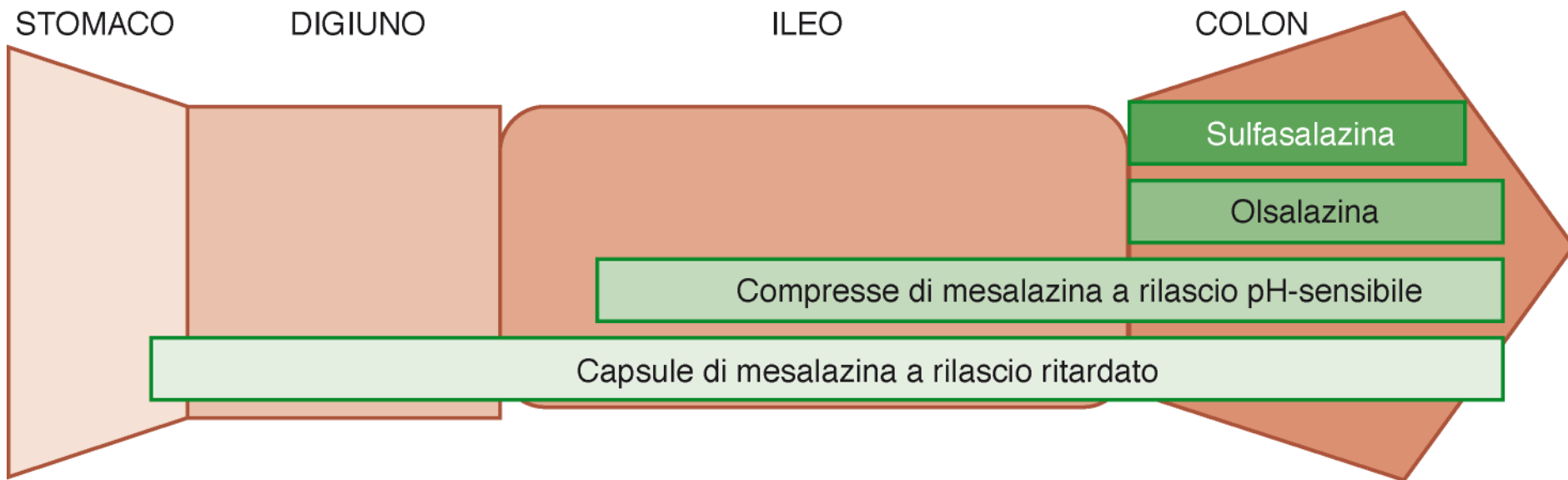
Si tratta quindi di una azione "topica"

sono state descritte diverse azioni farmacologiche di 5-ASA

- Riduzione sintesi citochine
- Effetti anti TNF- α
- Riduzione chemiotassi
- Azione scavenger ROS
- Attivazione PPAR-gamma

Aminosalicilati

Sono stati messi a punto farmaci e formulazioni in modo tale da ottenere elevate concentrazioni nei diversi distretti GI. Solo il 20-30% del 5-ASA viene assorbito



Aminosalicilati

5-ASA e' anche disponibile in preparazioni per uso topico quali gel, supposte, sospensioni, schiuma per il trattamento delle proctiti e rettosigmoiditi.

Effetti collaterali

I piu frequenti sono diarrea e nausea, seguiti malessere addominale e vomito. Raramente dispepsia, vertigine, astenia.

Inoltre ci puo' essere innalzamento degli enzimi epatici e della bilirubinemia.

Aminosalicilati

Indicazioni

Induzione e mantenimento della remissione RCU di grado lieve-moderato.

Sulfasalazina anche per le forme gravi insieme ad altri farmaci

Indicazioni non approvate della sulfosalazina sono induzione remissione Crohn e spondilite anchilosante

Mesalazina 400 – 800 mg
2-4 gr die

Sulfosalazina 500 mg
2 – 4 gr die

Controindicazioni

Ipersensibilita'

Glucocorticoidi

La efficacia clinica e' riconducibile alla risoluzione del processo flogistico.

Inibizione fosfolipasi A2

COX-2

iNOS

NF-kappaB

IL-1, IL-8, TNF-alpha

Nelle IBD i glucocorticoidi vengono somministrati per os, ev o topici.

Glucocorticoidi

Per os

Prednisone 40-60 mg die

Risposta in 5-7 giorni

Ottenuta la remissione si scalano le dosi in qualche settimana

Budesonide – analogo molto potente del prednisolone caratterizzato da bassa biodisponibilità (10%) a causa di elevato effetto primo passaggio.

9 mg die per 10-12 settimane.

Relativamente bassa incidenza di effetti collaterali

Glicocorticoidi ev si utilizzano nella RCU grave

Questi farmaci sono di uso comune nei pz con Crohn

Sulla base della risposta ai glicocorticoidi i pz vengono classificati in

Responsivi (40%)

Non responsivi (20%)

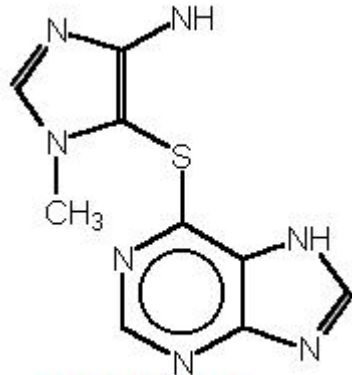
Dipendenti (40%)

Glucocorticoidi

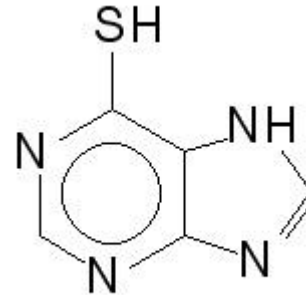
I pz con patologia limitata a retto, retto-sigma, o colon discendente possono essere trattati con idrocortisone o budesonide in clisma, schiuma, o supposta.

Tale opzione e' caratterizzata da una piu bassa incidenza di effetti collaterali

immunosoppressori



AZATIOPRINA



6-MERCAPTOPURINA

Sono antimetaboliti della via biosintetica delle purine (A e G)

La azatioprina e' un profarmaco della 6 mercaptopurina

Trovano indicazione nelle leucemie acute, prevenzione rigetto trapianto d'organo e nella artrite reumatoide.

immunosoppressori

Si comportano da falsi metaboliti inibendo sintesi e riparazione DNA

Inibiscono la replicazione cellulare e favoriscono l'apoptosi dei linfociti T

I pazienti vanno tipizzati (PCR) riguardo all'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT)

Metabolizzatori lenti (farmaco controindicato)

Metabolizzatori normali

Metabolizzatori rapidi (eventualmente aumentare la dose)

immunosoppressori

Farmacocinetica

Biodisponibilità azatioprina 80%, 6-MP 50%

Azatioprina è convertita in 6-MP in pochi minuti

6-MP si accumula nella cellule mostrando quindi un T_{1/2} di diversi giorni

Posologia

Azatioprina 2 – 2.5 mg / kg

6-MP 1.5 mg / Kg

Usi clinici

RCU nei pz nei quali non si riesce a mantenere la remissione con aminosalicilati

Crohn mantenimento della remissione

Effetti collaterali

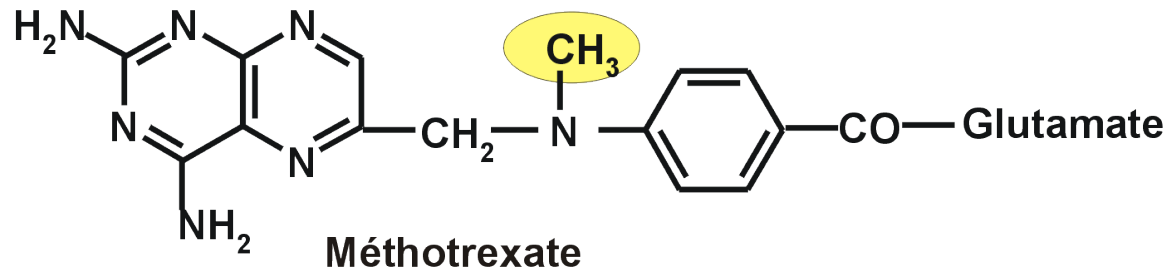
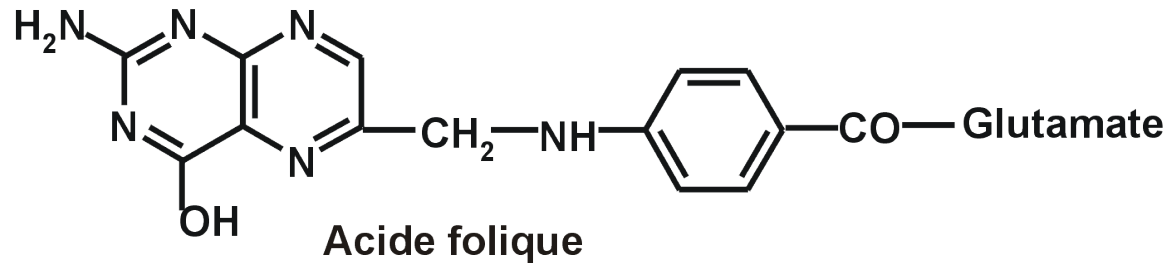
Midollo osseo: leucopenia, trombocitopenia più raramente anemia (seguire ematocrito)

GI: nausea, vomito, epatotossicità

Alopecia e rischio infezioni

Aumento incidenza linfomi non hodgkin

Immunosoppressori - metotrexato



Il metotressato e' un antimetabolita della via biosintetica dell'acido tetraidrofolico, della timidina e delle purine.

E' un farmaco antineoplastico utilizzato nelle leucemie, coriocarcinoma, linfomi, carcinomi, e sarcomi.

Viene utilizzato anche nella artrite reumatoide e nella psoriasi grave

Immunosoppressori - metotrexato

Nelle IBD metotressato viene utilizzato per induzione e mantenimento della remissione in pz affetti da forme gravi di M di Crohn refrattari o dipendenti da glicorticoidi.

25 mg / settimana IM per induzione

15 mg / settimana mantenimento

MoA – non ben definito, azione proapoptotica su linfociti T

Effetti collaterali

Sono quelli tipici dei chemioterapici: soppressione midollare, mucosite GI e alopecia.

Frequente la trombocitopenia.

Cirrosi epatica

Alle dosi utilizzate per il crohn questi effetti sono meno frequenti.

La supplementazione con acido folico puo' ridurre questi effetti senza influenzare l'attivita' terapeutica.

Immunosoppressori - metotrexato

Nelle IBD metotressato viene utilizzato per induzione e mantenimento della remissione in pz affetti da forme gravi di M di Crohn refrattari o dipendenti da glicorticoidi.

25 mg / settimana IM per induzione

15 mg / settimana mantenimento

MoA – non ben definito, azione proapoptotica su linfociti T

Effetti collaterali

Sono quelli tipici dei chemioterapici: soppressione midollare, mucosite GI e alopecia.

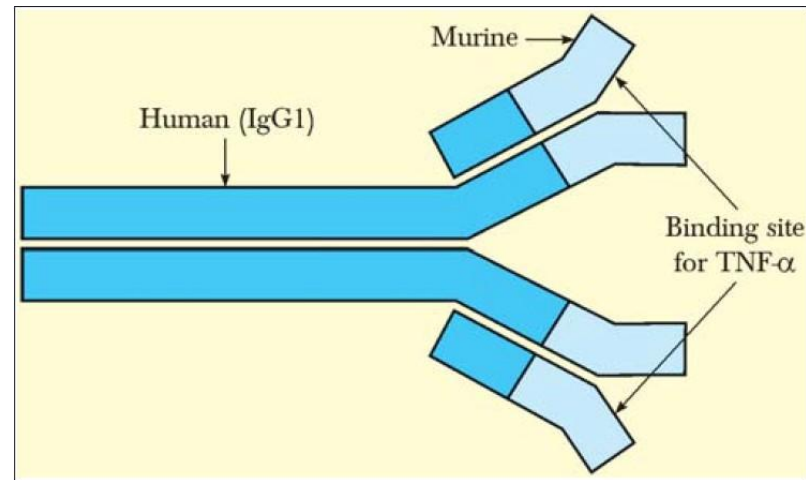
Frequente la trombocitopenia.

Cirrosi epatica

Alle dosi utilizzate per il crohn questi effetti sono meno frequenti.

La supplementazione con acido folico puo' ridurre questi effetti senza influenzare l'attivita' terapeutica.

Immunomodulatori - infliximab



Infliximab e' un Ab monoclonale IgG chimerico umano/murino. Infliximab lega TNF-alpha (sia libero che legato al recettore). TNF-alpha e' una delle principali citochine responsabili della risposta Th1. Infliximab e' stato approvato anche per RCU

MoA – non ben definito, azione proapoptotica su linfociti T

Immunomodulatori - infliximab

Farmacocinetica

Volume di distribuzione 3-4 l

T_{1/2} 8-9 giorni

5 mg/kg

In genere una somministrazione a 0, 2, e 6 settimane

Indicazioni

[AR, psoriasi, spondilite anchilosante]

Pazienti IBD di grado moderato/grave che non abbiano risposto a glicocorticoidi e immunosoppressori

Nei pazienti che rispondono dopo le prime 3 somministrazioni e tollerano il farmaco si procede con una somministrazione ogni 8 settimane

Effetti correlati alla infusione (20% dei pz, nel 3% va sospesa l'infusione)

Dispnea, orticaria, reazioni anafilattoidi, broncospasmo, shock, convulsioni.

Immunomodulatori - infliximab

Effetti collaterali e tossicità

Infezioni opportunistiche

Pneumocisti, citomegalovirus, istoplasma, tubercolosi

E' obbligatorio il test alla tubercolina prima di iniziare la terapia!

Epatite B

Ittero e aumento transaminasi

Insufficienza cardiaca

Volume di distribuzione 3-4 l

T_{1/2} 8-9 giorni

5 mg/kg

In genere una somministrazione a 0, 2, e 6 settimane

Indicazioni

[AR, psoriasi, spondilite anchilosante]

Pazienti IBD di grado moderato/grave che non abbiano risposto a glicocorticoidi e immunosoppressori

Nei pazienti che rispondono dopo le prime 3 somministrazioni e tollerano il farmaco si procede con una somministrazione ogni 8 settimane

Effetti correlati alla infusione (20% dei pz, nel 3% va sospesa l'infusione)

Dispnea, orticaria, reazioni anafilattoidi, broncospasmo, shock, convulsioni.